

## Liposarcoma dell'arto inferiore

L. IZZO, P.G. SASSAYANNIS, L. CARAMANICO, AL RADHI H., A. CASULLO, U. COSTI,  
M. MEUCCI, M.R. BUFFONE, S. GAZZANELLI, V. PULCINELLI<sup>1</sup>, Z. KHARRUB<sup>1</sup>, M. CAPUTO

RIASSUNTO: **Liposarcoma dell'arto inferiore.**

L. IZZO, P.G. SASSAYANNIS, L. CARAMANICO, AL RADHI H.,  
A. CASULLO, U. COSTI, M. MEUCCI, M.R. BUFFONE,  
S.GAZZANELLI, V. PULCINELLI, Z. KHARRUB, M. CAPUTO

Gli Autori, alla luce di un interessante caso clinico di liposarcoma dell'arto inferiore giunto alla loro osservazione, effettuano una revisione della letteratura sottolineando gli aspetti anatomico-clinici e quelli diagnostico-terapeutici di questa rara neoplasia.

SUMMARY: **Liposarcoma of the leg.**

L. IZZO, P.G. SASSAYANNIS, L. CARAMANICO, AL RADHI H.,  
A. CASULLO, U. COSTI, M. MEUCCI, M.R. BUFFONE,  
S.GAZZANELLI, V. PULCINELLI, Z. KHARRUB, M. CAPUTO

The Authors report an interesting case of liposarcoma of the leg and review the international literature. Moreover, a particular analysis of different aspects such as anatomy, clinic, diagnosis and treatment has been carried out.

KEY WORDS: Liposarcoma - Arto inferiore.  
Liposarcoma - Leg.

### Premessa

Qualsiasi distretto del nostro organismo può essere interessato dalle neoplasie dei tessuti molli. La localizzazione negli arti risulta essere più frequente (60%); quella retroperitoneale è la meno frequente (dal 10 al 15%) seguita, in ordine d'incidenza, dalle sedi nel tronco (30%) e nel distretto cervico-facciale (12%) (3).

Il liposarcoma dell'arto inferiore è l'istotipo più frequente nell'ambito di tali neoplasie maligne con una incidenza che oscilla nelle varie casistiche tra il 25% ed il 50% (4).

Queste rare neoplasie rappresentano meno dello 0,2% tutti i tumori (5) e costituiscono un capitolo di notevole interesse chirurgico, in quanto ancora oggi sono deludenti i risultati delle terapie adjuvanti.

### Caso clinico

Z.M.A. donna, 76 anni, giunge alla nostra osservazione per la presenza di una voluminosa neoformazione a livello di coscia sinistra. L'esame TC con m.d.c. rileva la presenza, in questa sede, di un processo espansivo, di densità disomogenea, prevalentemente adiposa.

mente adiposa.

All'intervento si procede, pertanto, all'asportazione della neoplasia il cui peso è di circa 10 kg, con un'incisione cutanea longitudinale mediana posteriore. L'esame istologico depone per un liposarcoma ben differenziato del tipo polimorfo, con elevate possibilità di recidiva locale. Il tumore è di circa 26cm di diametro massimo, plurilobulato, di colorito giallastro e di consistenza elastica.

La paziente è sottoposta ad accurato follow-up; a tre anni di distanza è libera da malattia.

### Discussione

L'inquadramento nosografico ed anatomico-clinico delle neoplasie dei tessuti molli risulta particolarmente problematico sia in rapporto ad una non univoca definizione anatomopatologica e topografica sia per l'estrema eterogeneità di forme istologiche.

È da sottolineare, infine, la peculiare caratteristica dei sarcomi, ed in particolare dei liposarcomi, di ridifferenziarsi durante la fase di sviluppo, dando luogo a forme miste che rendono ulteriormente difficile l'esatto inquadramento istologico (6). Le cause del fenomeno non sono del tutto note, ma sembrerebbe collegato ad una comune istogenesi (2).

Tutte le età possono essere interessate, con una prevalenza per la IV e V decade di vita. L'incidenza in rapporto all'età è, comunque, strettamente correlata al tipo istologico essendo, per esempio, il rabdomiosarcomi e le neoplasie di origine ectodermica prevalenti in età pediatrica, mentre l'istocitoma fibroso maligno

Università degli Studi "La Sapienza" di Roma  
Dipartimento di Chirurgia "Pietro Valdoni"  
(Direttore: Prof. A. Cavallaro)  
<sup>1</sup> Dipartimento di Radiologia  
(Direttore: Prof. R. Passariello)

© Copyright 2005, CIC Edizioni Internazionali, Roma

è tipico dell'età senile (8).

Il liposarcoma è, tra le neoplasie della coscia, l'istotipo più comune (12-40% nelle varie casistiche); al contrario la sua incidenza nelle altre sedi è piuttosto bassa (10%) (3). Si identificano diverse varietà istologiche, a cui corrispondono gradi variabili di differenziazione e prognosi: il liposarcoma ben differenziato (lipoma-like), il tipo mixoide, la forma polimorfa e, infine, quello a cellule rotonde (lipoblastico) (9).

Il liposarcoma ben differenziato è l'istotipo più frequente, a prognosi migliore, che difficilmente genera metastasi a distanza, mentre può presentare recidiva loco-regionale dopo exeresi incompleta. La forma polimorfa e quella a cellule rotonde rappresentano le forme a prognosi più severa sia per l'elevata incidenza di metastasi a distanza, sia per la frequente recidiva loco-regionale. La forma mixoide, infine, presenta un andamento intermedio. Caratteristica è la presenza di istotipi diversi nell'ambito dello stesso tumore, peculiarità che si riscontra maggiormente nei tumori di grosse dimensioni. Pertanto, un esame istologico particolarmente accurato e mirato è condizione indispensabile sia per un programma terapeutico ed un follow-up adeguati sia per una valutazione prognostica.

Macroscopicamente i liposarcomi si presentano come una massa unica, frequentemente di notevoli dimensioni, che raramente infiltra gli organi limitrofi ma più spesso li disloca, fornita di una apparente capsula. Quest'ultima è costituita da cellule neoplastiche periferiche appiattite dalla crescita tumorale stessa e, pertanto, l'asportazione deve essere solitamente la più estesa possibile, peraltro facilitata dalla presenza di aderenze piuttosto lasse con i tessuti circostanti che però possono essere sede di neoplasia (11).

L'eziopatogenesi è a tutt'oggi ignota. Alcuni Autori segnalano correlazioni fra sarcomi ed aumentato tasso di incidenza di neoplasia mammaria (3) o l'associazione tra liposarcomi e terapia radiante (5).

Tra le numerose linee di ricerca, una suggestiva ipotesi è costituita dalla possibile alterazione genetica dell'adipocita in sede perirenale, anche se allo stato attuale non è stato ancora individuato l'oncogene responsabile (7).

La recidiva loco-regionale rappresenta un evento quasi costante (20-85%) e generalmente compare entro i primi due anni dall'intervento chirurgico. Essa è strettamente correlata a due fattori principali: grading dell'istotipo e, in secondo luogo, radicalità dell'intervento chirurgico (12).

Rare le metastasi a distanza, meno del 20%. Sedi più frequenti di lesioni secondarie sono il polmone, il fegato, le ossa; generalmente si manifestano dopo alcuni anni dal primo intervento chirurgico (intervallo libero > 5 anni) e dopo diversi episodi di ripresa loco-regionale, spesso in associazione con essa (13).

Questa evoluzione della malattia giustifica i reinterventi chirurgici finalizzati all'asportazione delle recidive, con l'intento di aumentare la sopravvivenza. I pazienti affetti da liposarcoma muoiono generalmente per la malattia loco-regionale e non per il subentrare di una patologia metastatica. La sopravvivenza globale è del 50% a 5 anni e del 40% a 10 anni (11).

Un ulteriore fattore di insuccesso terapeutico è il ritardo diagnostico. La lenta crescita di questa neoplasia e l'esordio subdolo permettono il progressivo sviluppo del tumore fino a dimensioni tali che un intervento chirurgico radicale può non essere più eseguibile. Per alcuni Autori l'intervallo tra esordio clinico e diagnosi può raggiungere anche i 12-15 mesi (10, 13).

Numerosi sono i fattori prognostici riportati in letteratura (1); tra questi il grado di differenziazione dell'istotipo (grading), il performance status del paziente e il tipo di intervento chirurgico eseguito assumono un ruolo fondamentale più di tutti gli altri indicatori che sembrano avere soltanto un significato statistico (8).

Il corteo sintomatologico delle neoplasie della coscia, ed in particolar modo dei liposarcomi, tende a rendersi manifesto tardivamente, mentre il riscontro occasionale di una neoplasia asintomatica è un'evenienza piuttosto rara (6). L'espressività clinica di questi tumori è estremamente polimorfa, correlata alla presenza di una massa occupante spazio e che disloca, comprime ma difficilmente infiltra gli organi vicini: ectasie venose, flebiti e dolore con impossibilità alla deambulazione sono i sintomi più frequenti (9).

Il sintomo dolore è presente in quasi tutte le segnalazioni bibliografiche e risulta solitamente correlato alle dimensioni della neoplasia anche se, in alcuni casi, può precedere il suo riscontro clinico. Quando vi è un iniziale interessamento dei fasci nervosi, la sintomatologia dolorosa assume le caratteristiche cliniche di una sciatalgia (2). Tra i segni clinici generali la febbre, il calo ponderale e l'astenia (performance status) costituiscono importanti elementi clinici proprio per le ripercussioni che hanno sulla prognosi (13).

L'attenta valutazione obiettiva della formazione, se possibile, è sufficiente a far sospettare una neoplasia maligna della coscia ed a sospettare, al tempo stesso, i rapporti che essa contrae con gli organi limitrofi.

Tra le indagini diagnostiche, l'esame TC occupa un ruolo centrale in quanto è in grado di valutare con precisione l'estensione ed i rapporti della neoplasia e di fornire elementi sulla natura stessa della lesione (2).

Alla definizione istologica si perviene solitamente mediante un'agobiopsia TC- o eco-guidata; quando il prelievo è costituito da frustoli di tessuto, è possibile effettuare anche un esame istologico con l'esatta individuazione dell'istotipo.

La terapia del liposarcoma dell'arto inferiore è

essenzialmente chirurgica. È frequentemente una chirurgia "aggressiva" che necessita in taluni casi dell'asportazione di strutture coinvolte dal processo neoplastico stesso allo scopo di eseguire un intervento con intento di radicalità.

I risultati a distanza, nonostante l'atteggiamento "aggressivo", sono insoddisfacenti, poiché la recidiva loco-regionale costituisce un evento quasi costante nella storia naturale di questi tumori. I liposarcomi, infatti, sono delle neoplasie solo apparentemente ben capsulate: la capsula è in realtà una pseudocapsula, in quanto costituita da cellule neoplastiche appiattite dalla stessa crescita tumorale. L'asportazione della lesione, pertanto, risulterà difficilmente radicale e la pressoché costante presenza di malattia residua predispone alla recidiva (5). Tale rischio potrebbe essere minimizzato qualora l'intervento chirurgico rispettasse i principi della chirurgia "compartimentale" introdotti da Enneking (9), intendendo per "compartimento" un distretto anatomico ben delimitato da fasce muscolari, periostio, tessuti avventiziali, perinervio e sierose. L'asportazione di una fascia non interessata dal processo neoplastico testimonierebbe la radicalità dell'intervento chirurgico, mentre una resezione i cui limiti cadono anche a pochi centimetri nell'ambito del compartimento, sede della lesione, non tutela il paziente dal rischio di recidiva. Enneking individua quattro tipi di interventi chirurgici:

1. intralesionali (residuo neoplastico macroscopico, recidiva locale 100%);
2. marginali (assenza di residui macroscopici, la neoplasia giunge fino al limite di resezione, recidiva locale 60-70%);
3. ampi (neoplasia circondata da tessuto sano, recidiva locale 20-30%);
4. radicali (tutto il compartimento sede della neoplasia è asportato, recidiva locale 0%).

Questi differenti esiti terapeutici sono correlati alla migliore sopravvivenza che si riscontra nei liposarcomi degli arti rispetto a quelli situati nel distretto cervico-facciale e nel retroperitoneo (2). Esistono numerosi segnalazioni in letteratura di protocolli terapeutici che prevedono l'uso della radioterapia ad integrazione dell'atto chirurgico, con il fine di controllare la malattia residua (9). Il trattamento combinato consente per i liposarcomi un aumento della sopravvivenza anche del 20%.

Infine, il ruolo della chemioterapia è del tutto secondario anche con l'utilizzo di schemi polichemioterapici (6).

## Conclusioni

Alla luce della revisione mondiale della letteratura e della nostra esperienza riteniamo che, laddove non sia possibile eseguire un intervento radicale compartimentale o marginale, è preferibile non procedere ad un intervento intralesionale poiché quest'ultimo favorisce l'inseminamento di cellule neoplastiche e, dunque, una rapida diffusione della malattia stessa.

Interventi radicali possono essere eseguiti frequentemente per le neoplasie dei tessuti molli localizzate agli arti, al contrario ciò è raramente possibile quando il tumore è nel retroperitoneo o nel distretto cervico-facciale.

La chirurgia resettiva radicale e non citoreduttiva, è l'unico strumento terapeutico in grado di fornire risposte adeguate, poiché questi tu-

mori presentano scarsa responsività ai trattamenti complementari, sia chemioterapici che radioterapici.

## Bibliografia

1. Lovell MO, Williams RP, Heim-Hall J. Pathologic quiz case: a large recurrent thigh mass in a 79-year-old woman. Inflammatory liposarcoma occurring as a component of a recurrent, well-differentiated, lipoma-like liposarcoma. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128(1):e21-2.
2. Kohler T, Ziegler J, Hanisch U, Thielemann F, Baretton G, Gunther KP. [Midterm results after treatment of liposarcoma in the extremities] *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2003;141(6):684-9. German.
3. Ishii T, Ueda T, Myoui A, Tamai N, Hosono N, Yoshikawa H. Unusual skeletal metastases from myxoid liposarcoma only detectable by MR imaging. *Eur Radiol* 2003;13 Suppl 4:L185-91.
4. Galant J, Marti-Bonmati L, Saez F, Soler R, Alcalá-Santaella R, Navarro M. The value of fat-suppressed T2 or STIR sequences in distinguishing lipoma from well-differentiated liposarcoma. *Eur Radiol* 2003;13(2):337-43.
5. Pisters PW, Sondack VK. Metastatic patterns of extremity liposarcoma and their outcome. *J Surg Oncol* 2002;80(2):94-5.
6. Hasegawa T, Yamamoto S, Yokoyama R, Umeda T, Matsuno Y, Hirohashi S. Prognostic significance of grading and staging systems using MIB-1 score in adult patients with soft tissue sarcoma of the extremities and trunk. *Cancer* 2002 15;95(4):843-51.
7. Estourgie SH, Nielsen GP, Ott MJ. Metastatic patterns of extremity myxoid liposarcoma and their outcome. *Surg Oncol* 2002 80(2):89-93.
8. Mordi A, Batoko A, Delteil C. [Myxoid liposarcoma of the buttock, 7 year follow-up] *Presse Med* 2002 8;31(20):937.
9. Gebhard S, Coindre JM, Michels JJ, Terrier P, Bertrand G, Trassard M, Taylor S, Chateau MC, Marques B, Picot V, Guillou L. Pleomorphic liposarcoma: clinicopathologic, immunohistochemical, and follow-up analysis of 63 cases: a study from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Am J Surg Pathol* 2002;26(5):601-16.

### Liposarcoma dell'arto inferiore

10. Watanabe H, Ohmori K, Kanamori M, Araki N, Yoshikawa H, Kimura T. A myxoid liposarcoma in the lower leg, with a large intra-abdominal metastasis. *J Orthop Sci* 2001;6(1):95-7.
  11. Pouchard I, Ayzac L, Romestaing P, Mornex F, Reibel S, Gerard JP. [Treatment of soft tissue sarcomas of the extremities and the trunk by conservative surgery and postoperative irradiation. *Cancer Radiother* 1999;3(3):221-6. French.
  12. Fang Z, Li J, Yan H. [Pathological type of liposarcoma and its effects of clinical treatment] *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 1997 Apr;35(4):204-6
  13. Wong CK, Edwards AT, Rees BI. Liposarcoma: a review of current diagnosis and management. *Br J Hosp Med* 1997 10;58(11):589-91.
-